24

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

318

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI HAVRET

Né à Vannes, le 23 Août 1902

L'ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE DU NOUVEAU NÉ

Président : M. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1930

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

H 1

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/licterephysiolog0024vari

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1930

THESE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

HENRI HAVRET

Né à Vannes, le 23 Août 1902

L'ICTÈRE PHYSIOLOGIQUE DU NOUVEAU NÉ

Président : M. LEREBOULLET, *Professeur*

PARIS

AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

—

1930

LE DOYEN. . . . . M. ROGER.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	N...
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LŒPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZAR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Hydrologie, thérapeutique et climatologie	M. VILLARET.
Clinique médicale	CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET. HARTMANN. LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE. BRINDEAU. JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.	
ALAJOUANINE. .	Neurologie et psychiâtrie.
AUBERTIN	Pathologie médicale
BÉNARD (Henri).	Pathologie médicale
BINET. . .	Physiologie.
BLANCHETIÈRE.	Chimie biologique
BROCQ.	Pathologie chirurgicale
BRULÉ.	Pathologie médicale.
CADENAT . .	Pathologie chirurgicale
CATHALA	Pathologie médicale .
CHABROL	Pathologie médicale.
CHEVALLIER . .	Pathologie médicale.
DE GAUDART D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
DOGNON.	Physique.
DONZELOT. . . .	Pathologie médicale.
ÉCALLE	Obstétrique.
FEY	Urologie.
GARNIER.	Pathologie expérimentale.
GASTINEL. . . .	Bactériologie.
GATELLIER . . .	Pathologie chirurgicale
GIROUD	Histologie.
HARVIER. . . .	Pathologie médicale.
HOVELACQUE. .	Anatomie.
HUTINEL.	Pathologie médicale.
JOANNON	Hygiène.
JOYEUX	Parasitologie.

MM.	
LABBÉ (Henri). .	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy)	Pathologie médicale.
LEMAITRE. . . .	Oto-rhino-laryngologie
LEROUX.	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgic.
LÉVY-VALENSI. .	Neuro-psychiâtrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
MERCIER (Fern)	Pharmacologie
MILLOT	Histologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgic.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET. .	Pathologie chirurgic.
MOURE.	Pathologie chirurgic.
MULON.	Histologie.
OBERLING. . . .	Anatomie pathologiq.
OLIVIER.	Anatomie.
PIÉDELIÈVRE . .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
QUÉNU.	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SÉZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT (Pasteur). . . .	Pathologie médicale.
VAUDESCAL. . .	Obstétrique.
VELTER	Ophtalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES	Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.	
BUSQUET	Pharmacologie.
GUÉNIOT.	Obstétrique.
LEQUEUX	Obstétrique.

MM.	
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
RETTERER . .	Histologie
ZIMMERN	Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE

à titre permanent

MM.		MM	
ALGLAVE	Clinique chirurgicale.	LÉVY-SOLAL. . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY.	Clinique chirurgicale.	LÉRI.	Clinique médicale.
BASSET	Clinique chirurgicale	METZGER	Clinique obstétricale.
CHEVASSU. . . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE. .	Clinique médicale.	PROUST	Clinique chirurgicale.
LE LORIER. . . .	Clinique obstétricale.	SCHWARTZ . . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopédiqu chez l'adulte pour les accidents du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON GRAND-PÈRE

LE DOCTEUR L. MOISANT

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

En témoignage de ma profonde affection.

A MES FRÈRES ET SŒURS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS ET A MES CAMARADES

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur P. LEREBOULLET

Professeur a la Chaire de Médecine et d'Hygiène
de la première enfance
Médecin de l'Hospice des enfants assistés
Chevalier de la Légion d'honneur

Qui a bien voulu nous donner le sujet de cette thèse, nous guider de ses conseils dans son élaboration et nous faire le grand honneur d'en accepter la présidence.

Je le prie de trouver ici le témoignage de ma très respectueuse reconnaissance.

A MON MAITRE

M. le Professeur agrégé AUBERTIN

Médecin de l'Hopital de la Pitié
Chevalier de la Légion d'honneur

En témoignage de ma très respectueuse gratitude pour la bienveillance qu'il a bien voulu me témoigner au cours de mes études.

A M. le Docteur J.-J. GOURNAY

Chef de clinique a la Faculté

A qui je ne saurais assez dire ma reconnaissance pour les conseils qu'il a bien voulu me donner pendant mes études et pour l'aide qu'il m'a accordé dans l'élaboration de cette thèse.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. le Professeur CHAUFFARD
M. le Professeur HARTMANN
M. le Professeur BRINDEAU
M. le Professeur agrégé THIROLOIX
M. le Docteur FREDET
M. le Docteur FAURE-BEAULIEU
M. le Docteur HEUYER

A MM. LES DOCTEURS :

OBERLIN et SENEQUE, chirurgiens des hopitaux
BOULIN, médecin des hopitaux
R. GUEULETTE, chef de clinique
A. DETROIS, chef de laboratoire a la Faculté
N. ARNOULD et P. THÉVENARD

Plan

INTRODUCTION.

Chapitre I. — Historique.

Chapitre II. — Etude clinique :
Fréquence. Etiologie. Symptomatologie. Evolution.

Chapitre III. — Recherches biologiques :
Méthodes employées pour l'examen du sang et des urines.

Chapitre IV. — Résultats obtenus par l'examen du sang :
Cholémie normale du nouveau-né. Sang du cordon.
Cholémie chez les nouveaux-nés ictériques.
Polyglobulie.
Etude de la résistance globulaire.

Chapitre V. — Résultats obtenus par l'examen des urines.

Chapitre VI. — Pathogénie :
Théories anciennes.
Théorie hémolytique.
Théorie physiologique.
Conclusions.

Introduction

Peu de sujets ont été aussi souvent abordés et discutés que celui de l'ictère du nouveau-né. La série des travaux publiés, surtout depuis Depaul et Porak, ont montré sa fréquence, son aspect clinique, sa bénignité. Sur ces divers points l'accord est fait depuis longtemps. Mais ses causes et sa physiologie pathologique sont restées en discussion jusqu'à ces dernières années, des hypothèses et des théories que personne ne soutient plus aujourd'hui ont été défendues, qui encombrent les anciennes publications.

L'époque moderne date du début de ce siècle. De 1901 à 1907, M. Lereboullet, s'appuyant sur des recherches biochimiques poursuivies près de ses maîtres Hutinel et Gilbert, a soutenu la nature biliphéique de l'ictère et a apporté des preuves, mettant en relief, avec M. Gilbert et M^lle^ Stein, la réalité d'une cholémie physiologique du fœtus et de la mère, dont l'ictère à la naissance n'est que l'exagération. M. Leuret, à Bordeaux, avec son maître Moussous, insistait à la même époque sur l'importance de l'hémolyse dans les ictères du nouveau-né. Depuis, bien des recherches ont été faites, notamment par le professeur Marfan et son élève Hallez, et récemment, M. Rocaz en a fait une étude d'ensemble. En même temps,

notre maître, le professeur Lereboullet reprenait et développait la conception jadis émise par lui et basée sur des faits maintes fois vérifiés.

Reprendre la série des recherches faites jusqu'ici et en tirer les conclusions qu'elles imposent, tel est le but de ce travail.

CHAPITRE PREMIER

Historique

« Quoique l'ictère du nouveau-né soit un sujet simple et qui se présente souvent dans l'exercice de la médecine, les praticiens sont généralement d'accord que cette maladie, vraiment importante, a été presque oubliée par les auteurs ». Ainsi s'exprime Baumès, dans le mémoire qu'il présenta à l'Académie de Médecine en 1785 et qui fut couronné par elle et publié en 1788.

Avant lui pourtant, d'autres auteurs avaient exposé leurs idées sur ce sujet. Le premier en date est Morgagni qui, dans sa quarante-huitième lettre écrit ceci : « Il est aussi des hommes savants qui croient que tous les nouveau-nés deviennent ictériques, parce que le premier lait, s'aigrissant dans l'estomac, forme un coagulum qui distend bientôt après le duodéum, et qui fait que la bile regorge dans le foie et dans le sang, par suite de l'obstruction de la voie de cet intestin, ce qu'on reconnaît par la circonstance qu'on dissipe insensiblement cet

ictère par un peu de rhubarbe et de savon. Mais il était bien certain que le lait ne s'était pas aigri dans l'estomac de beaucoup d'enfants nés avec cet ictère, et *sur quinze des miens*, qui étaient tous devenus jaunes bientôt après l'accouchement, quelques-uns même d'une manière assez grave, l'ictère se dissipa peu à peu de lui même sur tous sans le moindre secours de l'art. Or, il est à peine croyable que le lait se soit aigri sur tous ces enfants, dont quelques-uns l'avaient reçu de leur mère et certains autres d'autres nourrices, et, ce qui est le plus fort, qu'il s'aigrisse sur tous les autres enfants des différents endroits qui font usage d'un lait si différent, et dont les estomacs varient tant entre eux. »

Le texte de la traduction française comporte ces mots : ... « Sur quinze des miens. » On pouvait penser qu'il s'agissait de malades observés par Morgagni ou bien de ses enfants. Nous avons eu la curiosité de nous reporter au texte même des « Opera Omnia » et nous avons trouvé qu'en réalité, il s'agissait bien de ses propres enfants. La phrase est en effet dans le texte latin « de quindecim filliis meis ». Il y a là un curieux exemple d'ictère du nouveau-né familial.

En 1776, Levret soutient que c'est un faux ictère par ecchymose généralisée due au poids de l'air sur les tissus particulièrement fragiles du nouveau-né.

Baumès (1788), dans son mémoire rapporte dix observations. Nous citons à titre de curiosité la première qui concerne sa fille Justine. « Ma fille Justine vint au monde avec la complexion, la force et le développement d'un

enfant de naissance, quoique, pendant le cours de sa grossese, sa mère eut essuyé une légère jaunisse dont la crise fut une diarrhée bilieuse qui, après avoir dégénéré en flux dyssentrique ne laissa aucune suite fâcheuse. Justine ne présenta d'abord aucun symptôme de maladie. Elle fut lavée dans une eau de savon tiède et pliée dans des langes sans maillot. On lui donna, dans la journée, plusieurs cueillerées de petit lait miellé, en attendant qu'elle put être mise au sein de sa mère. Douze heures après, ma fille fut lavée une seconde fois avec la même eau : elle avait évacué beaucoup de méconium et uriné abondamment. Le lendemain, on s'aperçut avant le lavage que toute la peau était jaune. Averti de ce phénomène, j'examinai avec attention tout ce qui pouvait m'éclairer sur sa cause. La couleur de la peau paraissait prendre de plus en plus d'intensité; les urines teignaient les langes en jaune; le méconium se vidait sans retard; l'enfant était tranquille et tirait le premier lait de sa mère; son ventre était souple, et l'on n'apercevait pas la moindre rénitence dans la région hyponchondriaque droite. Je ne fis aucun remède, puisqu'il n'y avait aucune indication d'agir. La peau resta jaune pendant trois jours; on continua les lavages tièdes, et l'on joignit seulement les frictions sèches, qu'on fit avec un morceau de flanelle, par intervalles, dans la journée. Peu à peu cette couleur s'éclaircit, et la peau devint blanche et naturelle. » Puis Morgagni consigne les neuf autres observations et admet plusieurs causes dans l'ictère du nouveau-né : « L'engouement du duodéum pour les saburres laiteuses, le spasme du conduit excréteur de la bile, la surabondance des matières bilieuses, l'irrita-

tion qui provient du sang putréfié et stagnant dans le vaisseau ombilical. » Néanmoins, il croit « que le méconium joue le plus grand rôle dans l'évolution de la jaunisse. Il est probable que cet excrément repompé donne à la peau cette teinte foncée qui distingue ces enfants et que les issues naturelles de la bile ne sont pas formées ».

Cette théorie de l'ictère par résorption du méconium devait être reprise par Peter Franck, Quincke, et, plus récemment, par Bang, qui pense que le canal veineux d'Aranzius peut persister chez certains enfants et qu'ainsi la bile résorbée passe directement du système Porte ou système Cave sans passer par le foie.

En 1820, Breschet proposa comme explication de l'ictère une congestion cutanée liée à une dilatation des capillaires de la peau. Gardien, Valleix, Billard, Andral, West, Picot, d'Espine, Zweiffel furent ceux qui admirent cette hypothèse. Hervieux, en 1847, soutint le premier que l'ictère du nouveau-né était dû à la présence de la bile dans le sang. La théorie de l'ictère par rétention fut soutenue par Cruse et Epstein qui l'attribuèrent à une desquamation des canaux biliaires qui en obstruent la lumière; — par Kehrer qui pense à une étroitesse des canaux biliaires — par Frerichs qui invoque l'arrêt de la circulation dans la veine ombilicale augmentant la pression dans les capillaires biliaires et permettant ainsi le passage de la bile dans le sang — par Bish-Hirschfeld qui considère la stase hépatique comme due à une compression des canaux par la capsule de Glisson.

Baumel, en 1894, donne une curieuse opinion sur le mécanisme de l'ictère du nouveau-né. Au moment de l'accouchement, les muscles thoraciques et abdominaux seraient plus ou moins « meurtris », le foie qu'il compare à une éponge « n'est plus exprimé par les mouvements normaux du diaphragme, la bile s'évacue mal et passe dans le sang, d'où l'ictère ».

A la suite de travaux de Gubler sur l'hémaphéine, un certain nombre d'auteurs rangèrent l'ictère du nouveau-né dans le cadre des ictères hémaphéiques. Pour lui, la coloration jaune de la peau serait due à des chromogènes provenant directement du sang et différents des pigments biliaires par leur réaction. Et il appelle cette substance l'hémaphéine. Dreyfus-Brisac soutint cette manière de voir dans sa thèse (1864), depuis Porak (1878), Depaul, Bauzon (1894), Lesage et Demelin (1898) conclurent eux aussi à l'origine hémaphéique de l'ictère du nouveau-né.

De toutes ces théories, aucune ne s'appuyait sur les recherches reconnues constantes dans leurs résultats, et aucune ne fit loi.

Ce n'est qu'à partir de 1901 et avec des méthodes d'examen précises qu'on commença à comprendre sous son vrai jour, la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. Ce furent d'abord les travaux de notre maître M. Lereboullet, qui établit successivement avec M. Gilbert la nature biliphéique de l'ictère du nouveau-né, le degré très marqué de la bilirubinémie et la réalité d'une cholémie physiologique chez le fœtus et le nouveau-né dont l'ictère n'est que l'exagération. Puis ceux de MM. Mous-

sous et Leuret, MM. Cathala et Daunay, insistant sur le rôle et l'importance des altérations sanguines et de la destruction globulaire au cours de l'ictère du nouveau-né. Plus près de nous, il faut citer les travaux du professeur Marfan, de Hallez, de Rocaz et de ses élèves : Mme Le Denmat et Mlle Fiot (1929). Nous aurons à revenir, au cours de cette thèse, sur l'ensemble de ces travaux et sur les résultats auxquels ils ont abouti.

CHAPITRE II

Etude Clinique

FRÉQUENCE

L'ictère physiologique du nouveau-né est d'une extrême fréquence. Dans une leçon faite en 1901, Baumel allait jusqu'à dire : « J'établis tout d'abord en principe qu'il n'y a pas d'enfants nouveaux-nés sans ictère à un degré plus ou moins intense ».

Il semble pourtant qu'une telle assertion soit excessive, et on peut dire avec Porak et M. Marfan qu'on le rencontre en moyenne dans 8 % des cas, ce qui est déjà beaucoup. Pour Guilmard ce chiffre est trop élevé et il n'en trouve que 41 % des cas. Pour M. Lereboullet, on le rencontre en moyenne dans un cas sur trois, et il fait remarquer que « ce sont là des chiffres sujets à variations selon que l'on admet que l'ictère du nouveau-né existe alors que l'enfant est à peine jaune ou suivant qu'on demande qu'il soit franchement jaune pour le qualifier d'ictère ».

ÉTIOLOGIE

Tous les auteurs ont insisté sur certains faits qui la caractérisent. Tout d'abord, l'ictère du nouveau-né est beaucoup plus fréquent en cas de *débilité* : celle-ci peut tenir à l'enfant lui-même et ainsi s'explique le nombre important de débiles, de prématurés, qui en sont atteints. Elle peut aussi provenir des circonstances qui ont accompagné la naissance : un accouchement laborieux, une application de forceps, les naissances en état d'asphyxie, l'anesthésie chloroformique à laquelle la mère a pu être soumise, la présence d'un volumineux céphalhématome, d'épanchements sanguins profonds ou sous-cutanés (bosse séro-sanguine) sont autant de causes qui créent cette débilité secondaire et de ce fait favorisent l'apparition de l'ictère.

On a beaucoup insisté sur l'influence jouée par le *froid* dans l'ictère du nouveau-né. Certains auteurs ont remarqué qu'il était plus fréquent en hiver que dans les saisons chaudes, et Leuret, tout particulièrement, insiste sur l'importance des refroidissements pour expliquer l'apparition de l'ictère. Ce qui est certain, c'est sa grande fréquence chez les enfants abandonnés sur la voie publique : ils sont beaucoup plus soumis que d'autres au froid et chez eux, ce facteur doit intervenir en bonne partie dans son étiologie.

Porak, dans sa thèse, s'est attaché à montrer l'importance du moment où, à la naissance, on fait la *ligature du cordon*. En effet, selon qu'on la fait précoce ou tardive, on permet à une plus grande quantité de sang de s'accumuler dans l'organisme de l'enfant, quantité va-

riable selon les auteurs (92 grammes pour Hélot, 250 à 270 pour Budin. De ce fait, la richesse globulaire augmente dans d'importantes proportions (489.000 globules rouges par millimètre cube pour Hayen, 557.600 pour Depaul, 600.000 pour Guilmard, 845.000 pour Porak, 902.692 pour Hélot). Nous verrons plus tard comment on a interprété ces faits.

SYMPTOMATOLOGIE

L'ictère apparaît en général du deuxième au quatrième jour. Pour Rocaz une examen minutieux fait dès le premier jour permet déjà de le déceler. Puis l'ictère évolue en trois périodes, de préictère,, d'ictère franc et de déclin.

La phase préictérique est marquée par une *teinte érythrodermique* des téguments, surtout nette au niveau des parties découvertes, main, cou, face. Elle donne à la peau une coloration spéciale, lie de vin, couleur tomate : c'est « l'érythrodermie ictérogène » de Moussous. Breschet en 1826, Levret en 1876, avaient insisté sur cette coloration qu'ils attribuaient à une ecchymose diffuse liée à une dilatation des vaisseaux sous-cutanés. La minceur et la faible résistance des téguments, au moment de la naissance, l'irritation de la peau par l'air atmosphérique, l'augmentation de la pression dans le système artériel et les capillaires sous-cutanés par suite du rétablissement de la circulation pulmonaire, une stase veineuse par faiblesse de contraction musculaire : telles sont les principales théories émises pour expliquer cette dilatation capillaire.

Pour Leuret, l'érythrodermie doit être tout autrement comprise par la présence d'hémoglobine dans les tissus sous-cutanés pendant le premier jour de la vie et nous verrons sur quels faits il se base pour donner cette explication.

Quoiqu'il en soit, l'érythrodermie ne manque jamais dans l'ictère du nouveau-né et en constitue au début un symptôme caractéristique. Puis l'ictère apparaît peu à peu du deuxième au quatrième jour. Par le mélange de jauneur et de rougeur, il donne à l'enfant une teinte spéciale « orangée et cuivrée » (M. Lereboullet) « écorce de fruit de grenadier » (Depaul) et « plus orange que citron » (M. Marfan). Enfin, l'ictère prédomine et présente son maximum au sixième ou septième jour.

Porak distingue trois types selon son intensité : ictère léger dans lequel la face, le dos, la poitrine sont seuls intéressés — ictère moyen, dans lequel la coloration s'étend à l'abdomen, aux cuisses, aux bras — ictère intense généralisé.

La *muqueuse buccale* est parfois colorée, « le rebord libre des gencives, surtout dans les parties latérales, pâle à l'état normal apparaît jaune dans les ictères, de même que la muqueuse qui recouvre les plaques ptérygoidiennes de la voute palatine. Le dessous de la langue, très difficile à regarder chez le nourrisson, conserve en général sa teinte rouge ». (Lesage et Demelin).

Pour Porak, les *conjonctives* sont normales dans l'ictère léger; plus ou moins subictériques dans l'ictère moyen et franchement colorées dans l'ictère généralisé.

On a noté la présence d'*œdèmes* dans l'ictère du nouveau-né : tantôt il s'agit d'une simple œdème pubien :

Hallez l'a trouvé neuf fois sur dix-neuf cas, tantôt l'œdème est plus étendu, atteignant les paupières, la face dorsale des mains et des pieds.

Depaul et Porak ont insisté sur les *modifications de la courbe du poids* chez les ictériques et ont conclu que plus l'ictère était intense, plus l'enfant avait de difficultés à gagner du poids et de facilités à en perdre. Mais, Rocaz fait remarquer que peut-être ne faut-il pas mettre ces troubles uniquement sur le compte de l'ictère, mais aussi sur ce fait qu'on se trouve en présence d'enfants plus ou moins débilités chez lesquels, par conséquent, un trouble dans la croissance pondérale peut s'expliquer.

L'examen du sang et des urines présente une importance capitale dans l'ictère du nouveau-né. C'est en effet sur lui que se basent les principales théories qui ont tenté de l'expliquer. Nous nous proposons d'en faire l'étude biologique spéciale, et nous ne décrirons ici que les caractères physiques du sang et des urines.

MM. Cathala et Daunay décrivent trois types d'*urines :* celles des deuxième et troisième jour, de couleur jaune ambrée assez foncée; celles du troisième au septième jour, de couleur jaune paille, légèrement verdâtre, après le septième jour, elles deviennent incolores et à peine teintées. Pour M^me^ Le Denmat-Berchon, elles sont de couleur citrine, avec léger sédiment brique et deviennent rapidement incolores. Au contraire, dans l'ictère, elles auraient une coloration vieil or. Moussous et Leuret trouvent des urines « chargées en couleur à la phase préictérique, franchement jaunes au début de l'ictère et redevenant claires et incolores avec la décroissance de

celui-ci ». L'urine du nouveau-né serait au contraire à peu près incolore. Biffi et Galli disent qu'elle a dans l'ictère « une coloration jaune or intense et est assez souvent trouble ».

Pour M. Lereboullet, « les urines sont remarquables dans l'ictère du nouveau-né par leur pâleur. Même lorsqu'elles ne sont pas tout à fait claires, elles ne sont jamais très colorées », et il les qualifie de « leucosuriques ».

Les caractères du *sérum* à la simple inspection ont été étudiés surtout par MM. Cathala et Daunay, qui en distinguent trois types : « A la naissance, le sérum du cordon est jaune or, assez foncé, généralement limpide par réflexion et par transparence. Les jours suivants, il prend une teinte jaune brun plus ou moins foncée, suivant les sujets, vers le cinquième ou sixième jour, le sérum devient d'une coloration jaune citron légèrement verdâtre, et est parfois légèrement opalescent ».

Temps de coagulation.

Les résultats qui ont été obtenus ne sont pas concordants; c'est ainsi qu'il faudrait compter deux minutes et demie à cinq minutes pour da Costa, trois à cinq minutes pour Wright, trois à douze minutes pour Limbeck, neuf à dix minutes pour Sabrazès et neuf pour Vierordt. Pour Bruno Kish et Grenter, il serait plus prolongé chez les ictériques que chez les enfants normaux. L'étude du temps de coagulation ne permet donc pas de faire penser qu'il existe dans un ictère du nouveau-né de l'insuffisance hépatique.

L'ictère du nouveau-né ne s'accompagne d'aucun autre signe particulier : il n'y a pas de signes généraux, le

foie et la rate sont normaux, les selles ont une coloration normale, voire même surcolorées. Enfin, signe négatif très important, il n'existe dans l'ictère du nouveau-né aucun des signes de l'ictère par rétention (prurit, bradycardie).

ÉVOLUTION

Ainsi caractérisé, il évolue toujours vers la guérison, et dure en moyenne huit à douze jours. Plus rarement, il dure trois semaines. « Un ictère qui n'a pas disparu complètement le vingtième jour n'est pas un ictère physiologique » (M. Marfan). Pour Porak, il faudrait compter, en moyenne, trois jours pour l'ictère léger, cinq à six pour l'ictère moyen et neuf à dix pour l'ictère intense.

Pour les cas de décès signalés, il s'agissait soit d'ictères infectieux, soit d'enfants particulièrement fragiles, ayant subi un traumatisme obstétrical ou chez lesquels une maladie était venue se surajouter à l'ictère.

L'ictère physiologique du nouveau-né n'est donc pas une maladie, mais un état physiologique plus accusé chez certains enfants.

CHAPITRE III

Recherches Biologiques

MÉTHODES EMPLOYÉES POUR L'EXAMEN DU SANG ET DES URINES

Nous ne détaillerons pas toutes les méthodes qui ont pu être employées; nous donnerons exactement celles qui ont été pratiquées par MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois dans les examens dont nous rapportons le résultat dans cette thèse.

1° — Examen du Sang

A) Etude de la cholémie.

Deux méthodes furent employées dans tous les examens pour l'étude de la cholémie; la méthode colorimétrique de Fouchet et celle de Van Den Bergh

1° *Méthode de Fouchet.*

La méthode proposée par Fouchet en 1918 se pratique comme suit : le matériel comporte : le réactif de Fouchet dont la composition est :

Acide thrichloracétique. . . . . 5 gr.
Eau. . . . . 20 cc.
Perchlorure de fer officinal. . . . . 2 cc.
Une échelle colorimétrique spéciale.
Un godet de porcelaine de 4 centimètres de diamètre et 1 de profondeur.

Technique : On verse une quantité égale (4 à 5 gouttes) de sérum non hémolysé et de réactif dans le godet. On mélange avec un agitateur et on laisse reposer une demi-heure environ. La bilirubine se transforme en biliverdine et on obtient une coloration verte qu'on compare avec l'échelle colorimétrique.

Cette méthode permet d'apprécier une teneur en bilirubine de 1 p. 60.000.

2° *Méthode de Hijmans Van Den Bergh.*

Hijmans Van Den Bergh a étudié et mis au point un dosage colorimétrique de la cholémie basé sur la réaction diazoïque de la bilirubine. C'est un procédé très précis, qui donne les résultats les plus rigoureux dans le dosage de la bilirubine.

Matériel :

a) Solution de diazonium à préparer de suite en mélangeant :

Solution I : Acide sulfanilique : 1 gr.
Acide chlorydrique à 25 % : 5 à 15 cc.
Eau : 1.000 cc.

Solution II : Solution aqueuse de nitrite de soude à 5 p. 1000.

Mélanger au moment de l'emploi dans les proportions suivantes :

Solution I : 10 cc.

Solution II : 0,3.

b) Solution colorimétrique qui peut être :

ou : Sulfate de cobalt déshydraté : 2 gr. 16.

Eau : 100 cc.

ou : Une solution de bilirubine pure.

On verse le liquide étalon dans une des cuves du colorimètre, puis on mélange 1 cc. de sérum à 2 cc. d'alcool à 90°, il se forme un précipité qu'on centrifuge ; puis on prélève 2 cc. du liquide surnageant, auquel on ajoute un quart de ce réactif. On verse le mélange dans l'autre cuve du colorimètre, et on attend quelques instants avant de faire la lecture. S'il se produit un trouble, on ajoute 0 cc. 5 d'alcool.

Le calcul de la bilirubine se fait en tenant compte des dilutions effectuées, et il suffit de multiplier par 4 le chiffre obtenu au colorimètre pour connaître le titre en bilirubine du liquide examiné.

Telle est la réaction *indirecte ou ralentie*. Il existe en effet des cas où la réaction se fait directemnt sans adjonction d'alcool et par la seule union du réactif et du liquide examiné. On dit alors que la réaction est *directe et prompte*.

Des résultats obtenus Van Den Bergh appelle « *unité* » la dilution étalon de 1 p. 200.000 et dit que tel sérum à un taux de bilirubine à « unités. Chez l'individu normal, le taux moyen évolue entre 0,2 et 0,6 unités, soit une dilution de 1 p. 100.000 à 1 p. 400.000.

Nous signalons dès maintenant un point sur lequel nous aurons à revenir : pour Van Den Bergh et d'autres auteurs, la réaction directe se rencontre dans les ictères par rétention, la réaction indirecte dans les ictères hémolytiques.

3° *Méthode de Meulengracht.*

La réaction de Meulengracht fut aussi employée dans quelques cas pour les dosages que nous rapportons. Mais elle fut souvent constatée peu précise et MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois ne l'ont pas généralisée à tous leurs examens. Elle consiste à comparer le plasma citraté et oxalaté à une solution de bichromate de potasse à 1 p. 1000 : on dilue le sérum à étalonner jusqu'à obtenir la teinte donnée par l'échantillon de bichromate. On étudie sur 1 cc. de sérum, et il suffit de lire sur l'éprouvette la hauteur du sérum qui indique la dilution. Pour Meulengracht, l'indice colorimétrique est normal entre 1 et 10 unités.

Nous ne faisons que citer sans la détailler la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak qui fut employée par M. Lereboullet dans ses premiers examens en 1903.

RÉSULTATS COMPARATIFS DES MÉTHODES DE FOUCHET ET VAN DEN BERGH

(*Sérum d'enfants normaux recueillis pour B. W.*)

Voici les chiffres obtenus par MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois :

1/40.000	0,2	négatif
1/35.000	0,2	»
1/35.000	0,4	»
1/35.000	0,4	»
1/40.000	0,2	»
1/30.000	0,2	»

Soit pour le Fouchet, une moyenne de 1/35.830 ; et pour le Van Den Bergh, une moyenne de 0,2 à 0,4, et toujours direct.

B) Recherche de l'hémolyse

La méthode employée fut celle des hématies déplasmatisées (Widal et Abrami).

Le sang est recueilli dans une solution isotonique d'oxalate de potasse, et centrifugé 5 minutes. Le liquide surnageant est décanté, et on ajoute au culot de centrifugation 2 cc. de sérum à 9 p. 1000. On brasse le liquide pour bien émulsionner. On centrifuge à nouveau 5 minutes. On décante et on ajoute 2 cc. de sérum. On brasse encore ce mélange et on a ainsi une émulsion de globules rouges et de sérum à 9 p. 1000. D'autre part on a préparé 19 tubes à hémolyse.

Dans le premier on met :

Eau distillée : 0 goutte.

Sérum à 9 p. 100 : 18 gouttes.

Dans le deuxième :

Eau distillée : 1 goutte.

Sérum à 9 p. 1000 : 17 gouttes.

Et ainsi de suite, de sorte que dans le 19e tube on a :

Eau distillée : 18 gouttes.

Sérum à 9 p. 1000 : 1 goutte.

Ceci fait, on ajoute dans chaque tube 1 goutte du mélange de globules rouges et de sérum à 90 p. 100, on mélange bien le contenu des tubes et on attend 5 minutes. On centrifuge les 19 tubes et on voit alors le premier dans lequel l'hémolyse commence à se faire et celui dans lequel elle est totale. Normalement le début de l'hémolyse nette correspond au titre 0,5 à 0,42, celui de l'hémolyse totale entre 0,30 et 0,32.

2° — Examen des Urines

On peut y rechercher les pigments, l'urobiline et l'urobilinogène.

A) La recherche des pigments.

1° *Réaction de Gmelin.*

On verse dans un verre à expériences l'urine. Verser doucement sur la paroi du verre de l'acide nitrique nitreux qui tombe au fond. A la limite des deux liquides, urine et réactif, il se forme une série d'anneaux colorés qui se résolvent en un cercle unique vert émeraude.

2° *Réaction de Grimbert.*

On verse dans un tube 10 cc. d'urine et 5 cc. de solution aqueuse de chlorure de baryum à 10 %. Agiter, centrifuger ou filtrer le précipité qu'on lave en y versant de l'eau distillée. Mélanger le précipité avec 4 ou 5 cc. d'alcool chlorydrique à 2 %, et porter au bain-marie bouillant pendant 1 minute. S'il y a des pigments, le liquide surnageant prend une coloration verte, bleue ou rouge.

Si on obtient une coloration brune, due au retard dans l'oxydation, on ajoute 1 goutte d'eau oxygénée et on reporte au bain-marie pendant 1 minute.

B) Recherche de l'urobiline.

1° Elle peut se faire par la réaction classique au chloroforme en présence d'acétate de zinc : 30 cc. d'urine sont additionnés de 10 cc. de chloroforme. Décanter et ajouter dans la solution chloroformique ainsi obtenue une solution alcoolique d'acétate de zinc, qu'on y laisse tomber goutte à goutte jusqu'à disparition du trouble. Une fluorescence verte plus ou moins intense indique l'urobiline.

2° Dans le procédé de Schlessinger, on ajoute à 4 cc. d'urine une pincée d'acétate de zinc, 4 cc. d'alcool à 95° et une goutte de solution d'iode pour transformer l'urobilinogène en urobiline. On laisse reposer une demi-heure en remuant de temps en temps, puis on recherche la fluorescence en faisant l'examen sur un fond noir.

C) Recherche de l'urobilinogène.

On emploie la réaction suivante : 15 cc. d'urine qu'on mélange à 5 cc. de chloroforme, puis on décante. Sur la solution chloroformique on fait agir le réactif d'Erlich ainsi composé :

Une partie d'une solution alcoolique à 2 % de paradiméthylaminobenzyl;

Une partie d'acide chlorydrique pur.

Sur la solution alcoolique on verse 5 à 6 gouttes du

réactif, on chauffe pendant quelques secondes à ébullition, on ajoute 1 cc. d'alcool à 95° et on obtient une coloration rouge pourpre qui indique la présence d'urobilinogène.

CHAPITRE IV

Résultats Obtenus par l'Examen de sang

1° Il existe chez le nouveau-né une cholémie marquée et purement physiologique.

En 1901, M. Lereboullet, étudiant par la méthode de Hayem le sang chez 20 enfants « qui tous avaient présenté, à un degré faible ou marqué, les signes classiques de l'ictère du nouveau-né », trouve « que l'examen du sérum y a toujours montré une forte proportion de pigments biliaires vrais. La coloration jaune de la peau dans l'ictère du nouveau-né est la conséquence de la présence des pigments biliaires dans le plasma sanguin, et il s'agit donc bien d'un ictère biliphéique. Cette cholémie, précoce dans son apparition, peut persister un certain temps après l'ictère ».

En 1903, M. Lereboullet, avec Herscher et Mlle Stein, étudiant le sang dans 6 cas par la méthode de Gilbert, Herscher et Posternak, à la fois chez l'enfant, chez la mère et dans le sang du cordon, établissait les conclusions suivantes :

Le taux de la cholémie chez le nouveau-né ictérique varie entre 1 p. 500 et 1 p. 2.100;

Ce chiffre est plus élevé que celui que l'on trouve chez l'enfant normal (1 p. 3.650);

Ce dernier chiffre est plus élevé que celui qu'on trouve dans le sang du cordon (1 p. 10.000).

Chez la femme enceinte, le taux de la cholémie est moins élevé que dans le sang du cordon et on y trouve comme moyenne le chiffre de 1 p. 30.000.

Enfin chez la femme non enceinte on trouve en moyenne 1 p. 36.500.

MM. Gilbert, Lereboullet et Herscher, en 1905, étudient 9 cas d'enfants ictériques ou indemnes d'ictères et trouvent les chiffres suivants de bilirubinémie :

1er cas : 12e jour, 1 p. 6.000;
2e cas : 14e jour, 1 p. 6.000;
3e cas, 4e jour, 1. p. 1.000;
4e cas, 10e jour, 1 p. 2.100;
5e cas, 7e jour, 1 p. 1.780;
6e cas, 2e jour, 1 p. 1.650;
7e cas, 4e jour, 1 p. 750;
8e cas, 12e jour, 1 p. 670;
9e cas, 5e jour, 1 p. 500.

On peut donc conclure *qu'il y a chez le nouveau-né une bilirubinémie physiologique assez intense*, et *celle du nouveau-né ictérique n'est que l'exagération de ce phénomène physiologique*. Chez le nouveau-né, la bilirubinémie existe dans la proportion de 1 p. 6.000. Donc il y a 5 à 6 fois plus de pigments biliaires dans le sang du nouveau-

né que chez l'adulte, où le chiffre moyen est de 1 p. 36.000. Si l'on recherche parallèlement la cholémie dans l'ictère de l'adulte — notamment lorsqu'il y a obstruction du cholédoque — on voit que dans ces cas, lorsque l'ictère est à son maximum, on a 1 gramme de bilirubine pour 900 ou 1.000, alors que chez l'enfant ictérique on en trouve jusqu'à 1 p. 500. Il y a donc chez lui une cholémie supérieure à celle de l'adulte et il faut admettre que la cholémie du nourrisson est extrêmement intense. De cette intensité deux raisons peuvent être données. La première, c'est que la masse sanguine est très réduite chez le nourrisson : pour un poids de 2 kilogrammes elle n'excède pas 150 grammes. Dans cette masse sanguine extrêmement faible, la quantité de bilirubine peut être très condensée.

La seconde raison, c'est que le foie du nourrisson par rapport au poids total du corps est beaucoup plus important, puisqu'il représente en moyenne 1/23e du poids total, au lieu de 1/31e chez l'adulte. On comprend donc que la cholémie soit proportionnellement beaucoup plus intense chez le nourrisson que chez l'adulte. (Lereboullet.)

Une autre conclusion s'impose et on la tire de ce fait que dans le sang du cordon la cholémie est plus marquée que dans le sang de la mère, mais moins marquée que dans le sang de l'enfant. « *Le cordon est donc la voie d'excrétion des pigments et la cholémie physiologique du nouveau-né a comme voie d'excrétion naturelle le cordon ombilical.* » (Lereboullet.)

Depuis, d'autres auteurs sont venus confirmer ces résultats : Biffi et Galli trouvent que le taux de la cholémie a son maximum vers le quatrième jour, qu'il est plus élevé dans le sang du cordon que chez la mère. Bang considère que la cholémie est générale pour tous les nouveaux-nés, et que la présence des pigments biliaires dans leur sang doit être considérée comme physiologique. M. Hallez étudie le sang du cordon chez 31 enfants normaux et trouve des chiffres ayant varié entre 1 p. 18.200 et 1 p. 9.000 avec comme chiffre moyen 1 p. 11.300 (procédé Gilbert, Herscher) ou 1 p. 20.000 (Fouchet). Chez 8 d'entre eux le deuxième jour il a trouvé de 1 p. 8.300 à 1 p. 6.000 avec comme moyenne 1 p. 8.200 (méthode Gilbert, Herscher, Posternak) ou 1 p. 15.000 (Fouchet). Le nouveau-né non ictérique a donc une cholémie plus grande les premiers jours — surtout le second — qu'au moment de la naissance.

Puis il étudie ensuite le sang dans 19 cas d'enfants ictériques et trouve les chiffres suivants :

Procédé Gilbert, Herscher, Posternak

2 fois entre 1 p. 3.200 et 1 p. 3.700;
3 fois entre 1 p. 5.800 et 1 p. 5.900;
3 fois entre 1 p. 6300 et 1 p. 6.400;
1 fois à 1 p. 7.200;
3 fois entre 1 p. 8.000 et 1 p. 10.200;
7 fois entre 1 p. 10.200 et 1 p. 13.450, ce chiffre étant le maximum obtenu alors que chez les enfants normaux il a trouvé 1 p. 18.200.

2 à 1 p. 5.000;

7 à 1 p. 10.000;

5 à 1 p. 15.000;

4 à 1 p. 20.000;

1 à 1 p. 25.000, donnant une moyenne de 1 p. 13.675 (et non 1 p. 35.830 comme chez l'enfant normal).

La cholémie est donc plus grande chez l'enfant ictérique que chez l'enfant non ictérique, et pour Hallez elle est en rapport avec l'intensité de l'ictère.

Pour Horia, Slobociano, le taux de la cholémie, faible au moment de la naissance, augmente pendant le premier jour, pour atteindre son maximum du 4e au 9e : mais il trouve qu'elle n'est en rapport ni avec l'intensité ni avec la durée de l'ictère.

Rocaz et Mme Le Denmat-Berchon examinent 50 enfants ictériques ou non, et concluent : « Que la cholémie est toujours très élevée chez le nouveau-né, qu'elle atteint son maximum vers le troisième ou quatrième jour, qu'elle est plus marquée chez le nouveau-né ictérique, qu'elle est proportionnelle à l'intensité de l'ictère et toujours plus élevée dans le sang du cordon que chez la mère. »

Pour Hirsh, Yllpo, Williamson, Lepehne, la cholémie du nouveau-né est constante, mais aussi élevée chez l'enfant ictérique que chez l'enfant indemne.

Voici les résultats obtenus par MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois. Ils comprennent : 10 examens du sang du cordon et 23 examens de sang chez les nouveaux-nés ictériques se répartissant sur 17 observations.

Sang du cordon

Fouchet	Van Dan Bergh indirect	V. D. B. direct
1 p. 30.000	1,2	Réaction toujours négative
1 p. 20.000	3,2	
1 p. 25.000	quantité insuffisante de sang	
1 p. 33.000	1,5	
1 p. 30.000	1,6	
1 p. 27.000	2,4	
1 p. 35.000	1,3	
1 p. 33.000	1,5	
1 p. 20.000	2,5	
1 p. 35.000	0,7	

Soit une moyenne de 1 p. 29.800 pour Fouchet, 1,7 pour Van Den Bergh, cette réaction ayant toujours été indirecte.

2° Examens de sang chez les nouveaux-nés ictériques

(17 observations)

La cholémie y fut dosée 23 fois par la méthode de Fouchet, 19 fois la réaction de Van Den Berhg y fut faite et 13 fois la cholémie fut dosée par cette méthode.

N° des Obs.	Nombre de jours	Fouchet	V° D. B. indirect	V. D, B. direct
I. .. 4. 7,	11	»	positif (3 fois)	
II.	9	1 p. 7.000	9,2	
	17	1 p. 40.000	0,3	
III.	7	1 p. 10.000	2,1	
	13	1 p. 20.000		

N° des Obs.	Nombre de jours	Fouchet	V. D. B. indirect	V D B. direct
IV.	11	1 p. 4.000	21,4	
	19	1 p. 5.000	18,36	
	22	1 p. 7.500	17,2	
	33	1 p. 20.000	1,2	
V.	3	1 p. 5.000	positif	
	7	1 p. 15.000	positif	
VI.	12	1 p. 3.000	2,9	
	18	1 p. 18.000	14,8	
VII.	11	1 p. 5.000	»	
	16	1 p. 20.000	»	
VIII.	11		positif	
IX.	16	1 p. 12.000	»	
X.	3	1 p. 10.000	»	
XI.	6	1 p. 10.000	»	
XII.	4	0	»	
XIII.	4	1 p. 7.000	5,2	
XIV.	8	1 p. 7.000	»	
XV.	14	1 p. 10.000	4,2	
XVI.	4	1 p. 10.000	»	
	10	1 p. 11.000	1,9	
XVII.	16	1 p. 25.000	5,6	

Dans ces résultats on trouve :

Comme moyenne pour les réactions de Fouchet : 1 p. 10.000;

Comme moyenne pour les réactions de Van Den Bergh : 9. (Chiffres extrêmes : 1,2 et 21,4). La réaction a toujours été indirecte.

L'étude de ces différents tableaux permet de conclure : 1° *qu'il existe une cholémie marquée et physiologique*

chez le nouveau-né; 2° qu'elle est plus marquée chez l'enfant ictérique; 3° que dans le sang du cordon, elle est en moyenne trois fois plus faible que dans le sang de l'enfant.

(Sang du cordon : 1 p. 29.800; Sang de l'enfant : 1 p. 10.000).

Dans l'observation IV où l'ictère avait son maximum d'intensité, la cholémie a persisté avec la durée de l'ictère et a été s'atténuant avec lui.

Nous avons vu que la réaction de Van Den Bergh, pratiquée dans ces examens a toujours été une réaction indirecte. On sait les conclusions tirées par Van Den Bergh de ce que sa réaction se fasse dans un sens ou dans l'autre. Pour lui, la réaction directe ne se retrouve que dans l'ictère par rétention, tandis que la réaction indirecte est caractéristique de ce qu'il appelle les ictères dynamiques dans lesquels la bilirubinémie est secondaire à un processus d'hémolyse.

Mais MM. Brulé, Garban et Weissembach ont fait remarquer que « si l'ictère n'est pas dû à une obstruction, on trouve le plus souvent une réaction indirecte, mais pas toujours : on peut chez le même malade, par des examens répétés, trouver tantôt une réaction directe, tantôt une réaction indirecte. Inversement, dans un ictère par rétention, la réaction est le plus souvent directe, mais pas toujours ».

Pour Harno Hayashi, le sens de la réaction de Van Den Bergh ne dépend pas de la nature de l'ictère, mais « est déterminé par deux facteurs : les quantités réciproques de bilirubine et de stroma dans le sérum. Si la bilirubine est en quantité plus grande que le stroma, la réaction est directe, si au contraire le stroma prédomine, elle est indirecte ou retardée ».

Récemment, MM. Van Den Bergh et de Castro n'ont pas admis ces conclusions : pour eux, le sens de la réaction garde sa valeur et il s'explique par le fait que la bilirubine a une composition moléculaire différente dans l'ictère hémolytique et l'ictère biliaire.

Jusqu'ici, néanmoins, l'interprétation de la réaction de Van Den Bergh ne permet pas par elle-même de conclure à l'origine hémolytique plutôt qu'à l'origine hépatique de l'ictère du nouveau-né.

3° L'EXAMEN DU SANG MONTRE CHEZ LES NOUVEAUX-NÉS UNE POLYGLOBULIE MARQUÉE

Les chiffres moyens donnés varient suivant les auteur. Variot donne celui de 8.000.000; Guilmard, 5.250.000; Takasu, 4.843.000. Pour Mlle Fiot, la moyenne est de 6.200.000. Cette polyglobulie est marquée dès le premier jour, atteint son maximum le deuxième jour et diminue ensuite pour atteindre son chiffre normal du huitième au dixième jour. (Biffi, Galli, Bang, Mlle Fiot.)

Nous avons vu déjà que Porak estimait que plus la ligature du cordon était faite tardivement, plus la polyglobulie était accentuée, une plus grande quantité de sang pénétrant ainsi dans l'organisme de l'enfant.

Ziegelroth donne une explication de cette polyglobulie : le fœtus reçoit une quantité d'oxygène peu importante, car les globules rouges de la mère qu'il va chercher au placenta appartiennent à la circulation générale de la mère et sont peu chargés en oxygène. Pour assurer son hématose, il a donc besoin d'une quantité importante de globules rouges, et c'est ce qu'on constate à la naissance. Si l'on compare l'hyperglobulie des enfants non ictériques à celle des enfants qui en sont

atteints, on ne constate pas qu'il y ait un rapport constant entre la polyglobulie et l'ictère. Dans les dix-sept observations de MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois, voici les chiffres obtenus :

N° des observ.	Nombre de jours	Globules rouges
I.	4	5.740.000
	7	4.650.000
	11	4.900.000
II.	9	5.312.000
	17	4.636.000
III.	7	5.168.000
	3	3.868.000
IV.	11	5.986.000
	19	3.136.000
	22	4.092.000
	33	2.282.000
V.	3	4.032.000
	7	2.774.000
VI.	12	4.630.000
	19	4.366.000
VII.	11	4.950.000
	16	3.276.000
VIII.	11	6.202.000
	15	5.750.000
IX.	16	5.136.000
X.	13	4.560.000
XI.	6	6.872.000
XII.	4	4.542.000
XIII.	7	5.294.000
XIV.	8	5.250.000
XV.	14	4.795.000
XVI.	4	5.330.000
	10	4.156.000
XVII.		3.936.000
XVIII.	4	5.268.000

L'étude des chiffres rapportée dans le tableau montre : que 10 fois sur 17 on a trouvé un chiffre de globules supérieur à 5.000.000 et donc une hyperglobulie notable, qui a même atteint une fois 6.872.000.

De ces observations, où le chiffre de globules rouges a dépassé 5000.000, l'examen fut fait : dans 3 cas au 4e jour, dans 1 cas au 6e, dans un cas au 7e, dans un cas au 8e, dans 1 cas au 9e, dans 2 cas au 11e (entre autre dans l'observation 4 où on a observé le maximum d'ictère et où le chiffre globulaire était encore à 5.986.000), une fois enfin au 16e jour.

Il existe donc bien de l'hyperglobulie au début de l'ictère du nouveau-né, elle va de pair avec l'érythrodermie constatée et revient à un chiffre normal assez rapidement.

L'enfant doit donc pour revenir à son chiffre globulaire normal détruire les globules rouges qu'il a en trop dans son organisme et c'est ici qu'intervient pour l'expliquer un facteur important : la fragilité globulaire si fréquente chez les nouveaux-nés.

4° ÉTUDE DE LA RÉSISTANCE GLOBULAIRE CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

L'étude de la résistance globulaire chez le nouveau-né a fait l'objet de nombreuses recherches. Mais c'est surtout Leuret, Cathala et Daunay qui se sont attachés à en montrer l'importance dans le cas de l'ictère du nouveau-né au point que selon eux, cette fragilité globulaire ramenant une destruction globulaire est la cause de l'ictère qu'ils considèrent comme un ictère hémolytique.

Pour Leuret, « les enfants ictériques ont une résis-

tance globulaire diminuée pendant la période qui précède l'ictère. Cette diminution n'est que transitoire et fugace, n'existe pas dès la naissance, ni dans le sang du cordon, mais seulement à la période préictérique ; elle ne dure pas après l'ictère et est proportionnelle à son intensité ». Dans son sérum, on trouve à la phase préictérique de l'hémoglobine, puis ses dérivés : hémaphéine et hématoporphyrine, et seulement à la période d'ictère confirmé, il y a cholémie. Ayant, en outre remarqué la fréquence et l'abondance des hématies granuleuses dans le sang des enfants ictériques (trois fois plus que chez l'enfant indemne), l'existence de polychromatophilie, la fréquence du laquage du sérum, Leuret assimile l'ictère du nouveau-né à la classe des ictères hémolytiques.

Cette fragilité globulaire, pour Leuret, s'explique ainsi: « L'enfant apporte en naissant des hématies propres à la vie utérine et d'une vulnérabilité telle qu'elles ne peuvnt servir à leur nouvelle condition de vie : sous l'influence du moindre refroidissement, elles se dissolvent dans le plasma du nouveau-né et ceci explique comment plus un enfant naît prématuré, plus il est disposé à l'ictère, ses globules étant d'autant plus fragiles qu'ils avaient une plus longue vie intra utérine à fournir. »

MM Cathala et Daunay trouvent aussi que dans le sang du cordon et dans les premières heures de la vie, la résistance globulaire est diminuée, et comparant les résultats obtenus chez les enfants indemnes d'ictère à ceux obtenus par l'examen du sang de 17 enfants ictériques; ils concluent : « Il semble que la résistance globulaire soit plus faible chez ces derniers que chez l'enfant non ictérique. Peut-être le travail de l'accouchement détermine-t-il, en

produisant un certain degré d'asphyxie, un certain degré de diminution de la résistance globulaire. Une autre hypothèse nous semble particulièrement séduisante : l'enfant « in utero » n'a peut-être besoin que d'une faible résistance globulaire. La fragilité constatée à la naissance ne serait alors que le vestige de son adaptation à la vie extra-utérine. »

Néanmoins, un certain nombre d'auteurs trouvent que la diminution de la résistance globulaire n'est pas un fait constant. Biffi, Galli, Hornung et Simmel la trouvent non diminuée, mais augmentée. Seingenberg, étudiant 13 cas, conclut qu'elle est la même chez l'enfant que chez l'adulte. Pollitzer trouve une résistance selon les cas : normale, augmentée ou diminuée. Hallez, étudiant le sang du cordon chez 31 enfants, a trouvé une hémolyse initiale toujours diminuée (entre 0,64 et 0,48) et une hémolyse totale toujours augmentée (en moyenne à 0,20 au lieu de 0,32, 0,28, chiffres normaux). Or, sur ces 31 cas, 5 enfants seulement présentèrent de l'ictère et un seul d'entre eux avait une résistance globulaire très diminuée; aussi conclut-il que « la prédisposition à l'ictère n'est pas en rapport avec la fragilité globulaire ».

Dans 19 cas d'enfants ictériques, Hallez a fait des examens de sang quelques heures après la naissance et à quelques jours d'intervalle. Comme chiffre moyen, il trouve un début d'hémolyse 12 fois entre 64 et 50 — 6 fois à 48 et 1 fois à 46. Pour l'hémolyse totale, les chiffres furent : 8 fois entre 32 et 30 — 9 fois entre 28 et 26 — 1 fois à 24 et 1 fois à 22

De cet examen, on peut donc conclure que la résistance globulaire fut trouvée normale dans 52 p. 100 des cas.

Par contre, l'hémolyse totale était le plus souvent augmentée.

Guilmard trouve une résistance globulaire normale dans 11 % des cas et augmentée dans 47 % des cas.

Enfin Mlle Fiot, dans sa thèse, rapporte des examens de sang faits au laboratoire de Rocaz, chez 17 enfants ictériques (dans le sang du cordon et dans le sang du nouveau-né pendant les 7 premiers jours). La résistance globulaire y fut trouvée 8 fois normale, 8 fois diminuée et 1 fois augmentée, et elle conclue : « Il semble qu'il n'y ait aucun rapport entre la fragilité globulaire et la prédisposition à l'ictère. »

Voici les résultats trouvés par MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois :

N° des observ.	Début d'hémolyse nette	Hémolyse totale
I.	3,5	1
	5	1,5
II.	5,5	2,5
	4,5	2,5
III.	5,5	2,5
	5	3,5
IV.	5	3
	4	2,5
	4,5	2,5
	4	?
V.	5,5	2
	5	2
VI.	4,5	1,5
	6	2
VII.	4,5	1,5
	6	2

N° des observ.	Début d'Hémolyse nette	Hémolyse totale
VIII.	4	2
	4	1,5
IX.	5	3
X.	6	2,5
XI.	4,5	1,5
XII.	4,5	1,5
XIII.	4,5	2,5
XIV.	4,5	2,5
XV.	5	3
XVI.	6	4,5
XVII.	4	3
XVIII.	4,5	2,5
XIX.	4,5	2

En examinant le tableau et en prenant les chiffres des premiers examens de chaque observation (donc ceux faits au début de l'ictère) on trouve :

Pour l'hémolyse nette :

Une hémolyse à un taux normal : 10 fois (soit 50 % des cas);

Une hémolyse à un taux diminué : 8 fois (soit 44,4 % des cas);

Une hémolyse à un taux augmenté : soit 5,6 % des cas) .

Pour l'hémolyse totale :

Un taux normal : 4 fois (soit 22,2 % des cas);

Un taux au-dessus de la normale : 13 fois (72,2 % des cas);

Un taux au-dessous de la normale : 1 fois (5,6 % des cas).

Ces chiffres apportent une confirmation des résultats apportés par MM. Hallez, Rocaz et Mlle Fiot.

CHAPITRE V

Résultats obtenus par l'Examen des urines dans l'Ictère du Nouveau-Né

Nous avons insisté déjà sur ce fait que les urines dans l'ictère du nouveau-né étaient remarquables par leur pâleur. L'examen montre qu'il s'agit d'un *ictère acholurique*.

M. Lereboullet écrivait, en 1901 : « L'acholurie pigmentaire est nulle ou presque nulle ». En effet, sur 20 cas examinés, la réaction de Grimbert fut positive deux fois seulement. Une autre fois la réaction de Salkowski fut très faiblement positive.

La réaction de Hay sur les sels biliaires fut plus souvent positive : plusieurs fois faiblement, deux fois seulement nettement positive. D'ailleurs l'auteur fait remarquer : « Qu'il l'a constaté en dehors de tout ictère, chez les nouveaux-nés atteints d'affections bénignes ou graves diverses, sans que le sérum renfermât de pigments biliaires. Elle paraît donc se produire chez le nouveau-né sous

l'influence des incidents pathologiques les plus minimes ». Enfin, deux fois l'auteur a trouvé des traces d'urobiline dans les urines. Depuis il en a retrouvé chez un certain nombre de petits ictériques, surtout quand l'ictère était à son déclin.

Cathala et Daunay trouvent une réaction de Grimbert légèrement positive dans les urines des deuxième et troisième jours, un peu plus nette dans celles des troisième au septième jour et toujours négative dans celles du septième jour. Chez les ictériques la présence de pigments biliaires était plus nette mais toujours en quantité minime. Ils n'ont jamais trouvé d'urobiline ni de sels biliaires.

Hallez a observé la présence de pigments biliaires dans 53 % des cas (21 fois chez 39 enfants examinés) et de l'urobiline dans 28 % des cas (11 fois chez 39). Quand aux sels biliaires, il n'en a trouvé que deux fois. Mais en tous cas, comme tous les autres auteurs, ces éléments furent trouvés par lui en très petite quantité, à l'état de traces.

MM. Lereboullet, J.-J. Gournay et A. Détrois dans 11 examens d'urines chez des enfants ictériques ont abouti aux constatations suivantes :

Cinq fois ils n'ont jamais trouvé ni pigments, ni urobiline et pourtant, dans un cas qui correspond à la quatrième observation et dans lequel l'ictère était très intense l'examen des urines fut trois fois répété à plusieurs jours de distance, et trois fois fut négatif.

Voici les résultats des 6 autres examens .

N°	Urobilinogène	Urobiline
I	traces infimes	traces
II	traces très faibles	o
III	traces très faibles	o
IV	o	o
V	traces	présence
VI	o	présence

Cet examen confirme donc bien que dans la très grande majorité des cas l'ictère du nouveau-né ne s'accompagne ni de pigments, ni d'urobiline : c'est donc bien un ictère acholurique. Les rares fois où on en a retrouvé, ce fut toujours à l'état de traces très faibles.

Néanmoins de ce que parfois on ait pu noter leur présence, certains auteurs ont conclu que l'ictère du nouveau-né était lié à des lésions du foie. D'autres recherches ont été faites pour étudier l'état de cet organe. Le retard de coagulation, l'étude des grandes fonctions du foie, du coefficient de Maillard, de l'élimination du bleu de méthylène ont donné des résultats contradictoires. Autant chez les enfants atteints d'ictère que chez ceux qui en sont indemnes, ces examens ont montré que le fonctionnement du foie était normal ou à peine troublé. Et l'on peut conclure avec la plupart des auteurs qui ont étudié l'état du foie dans l'ictère du nouveau-né (en particulier avec Mme Le Denmat-Berchon qui en a fait le sujet de sa thèse) : « Une certaine insuffisance fonctionnelle du foie est possible autant chez le nouveau-né ictérique que chez le nouveau-né non ictérique. Si elle existe elle est légère et transitoire et il s'agit plutôt d'une adaptation fonctionnelle incomplète que d'une véritable insuffisance ».

CHAPITRE VI

Pathogénie

Avant 1900, plusieurs hypothèses avaient été émises pour expliquer l'ictère physiologique du nouveau-né. Nous ne ferons que rappeler la théorie de l'ictère par *résorption du méconium* — celle du *faux ictère* par ecchymose superficielle — celle de l'*ictère par rétention*. Si nous y avons fait allusion, c'est uniquement en nous plaçant au point de vue historique, car aucune n'a été admise et nous ne les discutons pas.

En 1904, dans sa thèse, Leuret faisant intervenir la fragilité globulaire du nouveau-né et rapprochant de ce fait la présence d'hématies granuleuses en plus grand nombre dans le sang de l'enfant ictérique que dans celui de l'enfant sain — la fréquence de la polychromatophilie — le phénomène du laquage du sérum qu'il a toujours retrouvé chez le nouveau-né, considère que cet ictère doit être rangé dans le groupe des *ictères hémolytiques*. Il insiste aussi beaucoup sur l'influence du froid comme cause de cette hémolyse.

Mais nous avons vu que la résistance globulaire pouvait être chez le nouveau-né aussi souvent diminuée que normale, parfois même augmentée. D'autre part, la présence d'hématies granuleuses n'a souvent pas été constatée plus fréquente chez l'enfant ictérique que chez l'enfant indemne d'ictère.

Leuret, d'ailleurs, écrivait en 1911 « que ces caractères que l'on réclame de l'ictère hémolytique sont inconstants ». Aussi, selon lui, « pour déclarer qu'un ictère est hémolytique, il faut et il suffit qu'il soit prouvé qu'au début de l'ictère survient une hémolyse exagérée. Pour cela, on doit réclamer comme première preuve un syndrome sanguin, preuve directe de l'hémolyse, qui se traduit par une exagération de la proportion d'hémoglobine dissoute dans le sérum pouvant aller jusqu'au laquage ». Or, MM. Cathala et Daunay et Hallez, qui ont étudié ce point de vue n'ont jamais retrouvé le phénomène du laquage du sang. On peut donc conclure que chez le nouveau-né, s'il y a une tendance à l'hémolyse, fréquente, elle n'est pas constante et elle ne peut à elle seule résoudre la pathogénie de l'ictère du nouveau-né, dans lequel on ne peut dire qu'il existe un syndrome d'ictère hémolytique au sens où on l'entend chez l'adulte.

D'ailleurs, il n'est pas nécessaire d'aller rechercher une fragilité globulaire pathologique pour expliquer la destruction globulaire chez le nouveau-né. On sait comment Ziegelroth explique la polyglobulie du nouveau-né, par la nécessité qu'il est de fournir « in utero » pour son hématose un grand nombre de globules rouges, étant donné qu'il reçoit de la mère des globules rouges peu chargés en oxygène et appartenant à la circulation générale de

la mère. Or, à la naissance, l'oxygène arrive directement dans le poumon du nouveau-né, et brusquement, de ce fait, le nombre de ses globules rouges devient trop important pour sa nouvelle vie : il peut en supprimer en partie et il y a destruction massive de ces globules en excès.

De plus, ces enfants atteints d'ictère sont souvent des débiles, des prématurés, et « la souffrance du fœtus pendant l'accouchement, l'anesthésie chloroformique à laquelle la mère a pu être soumise, la présence de foyers d'extravasation sanguine telle que le céphalhématome, enfin une certaine sensibilisation des hématies au froid sont autant de raisons qui expliquent la destruction globulaire intensive après la naissance. De cette destruction résulte la cholémie : tantôt la destruction globulaire est peu importante, et, tout en entraînant une hypercholémie notable, celle-ci n'aboutit pas à l'ictère. Tantôt elle est très marquée, la cholémie s'en accentue secondairement et aboutit à l'ictère. Le seul fait — très établi — d'une destruction globulaire très marquée dans les jours qui suivent la naissance suffit donc à expliquer l'hypercholémie.

Un autre fait va exagérer de son côté cette cholémie : à la naissance, « la ligature du cordon amène une brusque perturbation dans la voie d'élimination biliaire : la bile ne pouvant s'éliminer par voie placentaire, s'accumule dans le sang et ne peut encore passer librement dans l'intestin. Le foie n'a pas encore acquis sa fonction excrétrice normale. La bile passe sans doute en partie dans l'intestin, mais celui-ci est encore encombré de méconium, et il y a, en fait, une sorte d'ictère par obstruction : ce n'est que peu à peu que la circulation biliaire

s'établit vers l'intestin et que la chasse biliaire se fait normalement ». On voit donc comment les deux éléments biliphéiques et hémaphéiques, loin de s'exclure dans l'ictère du nouveau-né, s'expliquent au contraire physiologiquement.

L'acholurie semble le résultat d'une certaine inadaptation fonctionnelle du rein chez le nouveau-né. En 1901, M. Lereboullet écrivait déjà : « Il ne semble pas illogique d'admettre que l'acholurie est due chez le nouvau-né au fonctionnement imparfait de l'épithélium rénal... L'acholurie à peu près constante dans l'ictère du nouveau-né s'explique vraisemblablement par un arrêt des pigments biliaires au niveau du rein mal adapté à sa fonction et plusieurs jours sont nécessaires à son adaptation ».

L'ictère du nouveau-né s'explique donc normalement et point n'est besoin, pour le comprendre, d'opposer l'ictère biliphéique à l'ictère hémaphéique, et l'ictère hémolytique à l'ictère hépatique. Chez le fœtus, au moment de la naissance, il y a une cholémie relativement élevée, dont la voie d'excrétion est la circulation omphalo placentaire. La ligature du cordon crée brusquement un ictère par obstruction temporaire, augmenté de toutes les causes d'hyperhémolyse qui existent à la naissance : il y a normalement chez le nouveau-né destruction globulaire qui peut entraîner une hypercholémie accusée ; la fonction d'excrétion biliaire intestinale n'est pas suffisamment établie pour permettre l'élimination de cette bile en excès. L'acholurie s'explique également par l'inaptitude temporaire du rein à sa fonction. Après quelques jours, foie et rein fonctionnent normalement, l'ictère

disparaît en même temps que la cholémie revient à un taux normal. » (Lereboullet.)

Si nos expilcations ont été suffisamment claires, on voit donc par cet ensemble de constatations que l'ictère du nouveau-né peut très bien s'expliquer par ce que nous savons de la physiologie normale de celui-ci et qu'il n'est pas besoin d'invoquer une tare ou une altération pathologique quelconque du sang ou du foie pour le comprendre.

Conclusions

1° L'ictère physiologique du nouveau-né, cliniquement connu depuis la plus haute antiquité se rencontre avec une très grande fréquence, et l'examen du sang des enfants ictériques ou non, par les méthodes biochimiques modernes montre une augmentation constante et marquée de la cholémie. Si l'ictère n'est pas constant, la cholémie est normale et physiologique chez le fœtus et le nouveau-né, et l'ictère n'en est que l'exagération.

2° Les mêmes recherches faites sur le sang des femmes enceintes et dans le sang du cordon montrent de même une augmentation de la cholémie;

3° La recherche des pigments biliaires et de l'urobiline dans les urines est toujours négative et surtout dans les premiers jours qui suivent la naissance;

4° L'hyperglobulie est constante chez le nouveau-né et elle disparaît d'ailleurs assez vite : il n'est pas douteux qu'une destruction globulaire existe dès les premiers jours, expliquant l'hypercholémie secondaire;

5° L'étude de la résistance globulaire montre qu'elle est normale dans plus de la moitié des cas : il n'est d'ailleurs pas besoin d'invoquer une altération pathologique de

cette résistance pour expliquer l'hyperhémolyse du nouveau-né;

6° Ces différentes recherches complétant celles faites dès 1901 par M. Lereboullet apportent une confirmation à la théorie physiologique de l'ictère du nouveau-né qu'il a défendue et telle qu'elle a été récemment développée par lui.

Vu, le Doyen, *Vu, le Président,*

ROGER. LEREBOULLET.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris :

CHARLETY.

Bibliographie

BANG FRIDTJOF. — La bilirubinémie considérée spécialement comme symptôme de l'appendicite et des extravasations sanguines. (L'ictère des nouveaux-nés.) — *Gynécologie et Obstétr.*, t. XIV, n° 4, oct. 1926.

BAUMEL. — Ictère du nouveau-né. — *N. Montpellier méd.*, 1892.

— Traité de l'ictère ou jaunisse des enfants de naissance. — Paris, 1896.

BAUMEL et CONSTANT. — Faiblesse congénitale et ictère du nouveau-né. — *Montpellier méd.*, 1901.

BAUMÈS. — Mémoire couronné en 1788 par l'Académie de Médecine et édité en 1784.

BAUZON. — L'ictère du nouveau-né. — Congrès de Rome 1894, *Journal de Méd. inf.*, Paris, 1894.

BÉDIER. — Recherches sur les causes de l'ictère idiopathique du nouveau-né. — Thèse, Paris 1912.

BIFFI et GALLI. — Recherches sur le sang et les urines des nouveaux-nés et des nourrissons. — *Journ. de Phys. et Pathol. gén.*, 1907.

BRULÉ. — Recherches sur les ictères. — Paris 1922, troisième paragraphe.

BRULÉ, GARBAN et WEISSEMBACH. —

DE CASTRO. — Remarques sur la réaction de Van Den Bergh. *Presse méd.*, 24 sep. 1929.

CATHALA et DAUNAY. — Les hématies granuleuses. La résistance globulaire à la naissance et pendant les premiers jours. — Soc. de Biol., 9 mai 1908.

— Recherches sur le sang et l'urine des nouveaux-nés pour servir à l'étude de l'ictère simple des nouveaux-nés. — *L'obstétrique*, déc. 1908.

CRUCHET. — Quelques réflexions sur l'ictère simple du nouveau-né. — *Journ. de méd. de Bordeaux*, 1910.

LE DENMAT-BERCHON (Mme). — Etude sur les fonctions biligénique et protéolytique du foie chez le nouveau-né. — Thèse, Bordeaux 1928.

DEPAUL. — Article : nouveau-né dans le dictionnaire Dechambre. — Tome XIII.

FEISSINGER et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie. — Paris, 1925.

— Les procédés modernes de bilirubinémie sanguine. — *Annales de Médecine*, t. XXIV, n° 2, juillet 1928.

FIESSINGER et CASTÉRAN. — La réaction au diazonium comme élément de classification des ictères. — Soc. de biol., 17 janv. 1925.

FIESSINGER, JOURDAIN et Mlle TOISOUL. — *Presse médic.*, 25 septembre 1929.

FIOT (Mlle). — La résistance globulaire chez le nouveau-né. — Thèse, Bordeaux 1929.

FOUCHET. — *Journal de Pharm. et de Chimie*, janv. 1928.

GAUDEAU. — Le pouvoir hémolytique du sérum et la résistance globulaire. Recherches chez l'enfant. — Thèses, Paris 1906.

GILBERT, CHABROL. — Pathogénie de l'ictère du nouveau-né. — *Semaine méd.*, 1911.

GILBERT et LEREBOULLET. — Des ictères acholuriques simples. — Soc. méd. des hôp., nov. 1900.

— Etat des urines dans l'ictère acholurique simple. — Soc. de biol., 1901.

— Recherches sur le sérum et les urines dans l'ictère simple du nouveau-né. — Soc. de biol., 1er juillet 1905.

GILBERT, LEREBOULLET et Mlle STEIN. — La cholémie physiologique chez la mère et le nouveau-né. — Soc. de biol., 17 juin 1902.

GRIMBERT. — Recherches de l'urobiline et de son chromogène. — *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1905, p. 487.

— *Journ. de Pharm. et de Chimie*, 1911, 1er mai-16 mai.

— *Paris Médical*, 6 juin 1914.

— *Manuel de diagnostic chimique* (en collaboration avec Guiart, 4e édition, 1922).

GUILMARD. — Examen du sang du cordon pour servir à l'étude de l'ictère du nouveau-né. — *Le Sang*, t. I, n° 5, 1927.

— Thèse, Paris 1927.

HALLEZ. — L'ictère simple du nouveau-né est-il exclusivement d'origine hémolytique ? — Congrès de pédiatrie, Paris 1924.

— Nouvelles recherches sur l'ictère simple du nouveau-né. — *Le Nourrisson*, n° 5, sept. 1925.

HARNO HAYASHI. — Remarques sur la réaction de Van Den Bergh. — *Presse méd.*, 1er juin 1929.

HÉLOT. — Etude de physiologie expérimentale sur la ligature du cordon. — *Union méd. de la Seine-Inf.*, 1877.

HYJMAN VAN DEN BERGH. — Recherches de la bilirubine dans le sérum sanguin par la réaction au diazonium. — *Presse Méd.*, 4 juin 1921.

— The fancet 1925.

LADD. — *Journ. of the americ. medic. assoc.*, 1928.

LEREBOULLET. — Etat du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né. — Soc. de Biol., 16 nov. 1901.

— Thèse, Paris 1902.

— De l'état du sérum et des urines dans l'ictère simple du nouveau-né. — *Gazette hebdom. méd. et chir.*, 14 nov. 1901.

— Comment expliquer l'ictère simple du nouveau-né. — *Paris médic.*, 3 nov. 1928.

— L'ictère simple du nouveau-né. — *Progrès méd.*, 27 juillet 1929.

— L'ictère simple du nouveau-né. — Congrès de pédiatrie, Paris 1928 : discussion.

— Voir aussi : Gilbert et Lereboullet; Gilbert, Lereboullet et Mlle Stein.

LEREBOULLET, J.-J. GOURNAY et A. DÉTROIS. — Recherche sur le sang et les urines dans l'ictère simple du nouveau-né. — Congrès de pédiatrie, Paris 1928. — L'ictère simple du nouveau-né : discussion.

LESNÉ et BINET. — Physiol. normale et pathologique du nouveau-né. — Masson, 1925.

LEURET. — Etude sur quelques cas d'ictère du nouveau-né. — Thèse, Bordeaux 1904.

— Etude sur la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. — Arch. clin. des mal. des enf., mars 1905.

— Remarques sur la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. Phénomène d'hémolyse. — *Rev. intern. d'hémat.*, janv. 1906.

— Notes sur l'étude des résistances globulaires d'un nouveau-né ictérique et d'un nouveau-né normal. — Soc. de gyn. obst. et de péd. de Bordeaux, 11 janvier 1908.

— Sur l'ictère hémolytique des nouveaux-nés. — *Rev. intern. d'hématol.*, janv. 1908.

— Etude sur la résistance globulaire des nouveaux-nés envisagée spécialement dans ses rapports avec l'ictère idiopathique. — Soc. de méd. et chir. de Bordeaux, 13 mars 1908.

— Etat du sérum sanguin chez le nouveau-né normal dans l'ictère biliphéique et dans l'ictère idiopathique. —Soc. biol., 7 avril 1908.

— A propos de la pathogénie de l'ictère du nouveau-né. *L'Obstétrique*, mars 1909.

— Etude anatomo-pathologique comparée de l'ictère hémolytique du nouveau-né et de l'hémolyse provoquée. — *Arch. mal. du cœur*, avril 1910.

LEURET et GAUVENET. — Etude critique des bases actuelles de nos connaissances sur la pathogénie des ictères. — Bordeaux, 1911.

LEURET et SABRAZÈS. — Hématies granuleuses et polychromatophilie dans l'ictère du nouveau-né. — Soc. Biol., 7 mars 1908.

LIPPMANN S. A. — Morphol. and. quantit, Study of the Blood Corpuscules in the New Born. — *Am. J. dis. child.*, 27 mai 1924.

LUCAS, DEARING, HOOBLER, JOHN, SMITH. — Blood studies in the new born. — *Am. J. dis. child.*, 22 déc. 1921.

MARFAN. — Débilité congénitale et ictérique des nouveaux-nés. *Péd. prat.*, Lille 1910.

— Les ictères du nouveau-né. — *Monde méd.*, 1er août 1925.

— Les ictères du nouveau-né. — *Clin. méd. de la prem. enfance*, Paris, 1926.

MAVE (H.-P.). — *Surg. gynéc. and obstr.*, juin 1922.

MORIZE. — Les ictères du nouveau-né. — Thèse de Paris, 1920.

MOUSSOUS. — Pathogénie de l'ictère du nouveau-né. — *Journ. méd. franç.*, 1908.

— Pathogénie de l'ictère du nouveau-né. — *Prov. méd.*, 1908, p. 227.

PIOTROWSKI. — De la bilirubinémie. — *Presse méd.*, 12 sept. 1925.

— Diazo-réaction directe et indirecte. — *Arch. mal. app. dig.*, 15 oct. 1925.

PORAK. — Thèse, Paris 1878.

— Considérations sur l'ictère du nouveau-né. — Soc. anat., Paris 1879.

ROGER. — Nouveau traité de physiologie. — *Le Foie*, t. III.

ROCAZ. — Les ictères du nouveau-né. — Rapport du 6e Congrès de Péd., Paris, sept.-oct. 1929, 3e séance.

SLOBOCIANO et HERCOVICI. — Soc. de Biol., 19 mars 1925.

STEENHOUT et BOUWAERT. — Sur la signification de la réaction de Van Den Bergh. — Soc. de Biol., 1927.

STEIN (Mlle). — Thèse, Paris 1902.

— Voir aussi : Gilbert, Lereboullet et Mlle Stein.

VAN DEN BERGH. — Voir Hyjmans van den Bergh.

VARIOT. — Ictère du nouveau-né. — *Journ. de méd. intern.*, 1908.

WALTHER (H.). — Voir Fiessinger et Walter.

ZIEGELROTH. — *Munch. Med. Woch*, 27 août 1926.

Limoges, Imprimerie Commerciale Perrette